

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-79626

(P2003-79626A)

(43) 公開日 平成15年3月18日 (2003.3.18)

(51) Int. Cl.

A 6 1 B 8/06
5/0285

識別記号

F 1

A 6 1 B 8/06
5/02

テームコード (参考)

4 C 0 1 7
3 4 0 H 4 C 3 0 1
4 C 6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-273303(P2001-273303)

(22) 出願日 平成13年9月10日 (2001.9.10)

特許法第30条第1項適用中請有り

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団
埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 591063394

財団法人 東京都医学研究機構
東京都新宿区西新宿二丁目8番1号

(72) 発明者 畑中 伸彦

東京都国分寺市泉町3-8-6 ザミルキ
ーウェイ205

(74) 代理人 100089635

弁理士: 清水 守

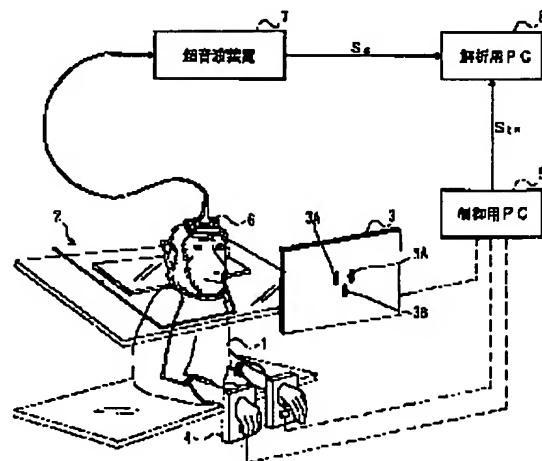
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法及びその脳機能解析システム

(57) 【要約】

【課題】 感覚刺激 (入力) や行動 (出力) と局所脳活動 (内部状態) の間の関係や、それらの相互作用のダイナミックな時間変化を観察することができる超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法及び脳機能解析システムを提供する。

【解決手段】 頭蓋骨を部分的に除去し、硬膜表面から超音波プローブにより脳の微小動脈における血流速度を測定し、ドプラー音データを時間 周波数分析器を用いて波形化し、この波形化された各位相のピーク値をトレースし、複数の課題トライアルの結果を加算し、安静時と活動時におけるピーク値の変化率を算出し、得られたデータに基づき、断層画像上に血流変化の割合をカラープロットし、前記断層画像をコンピュータグラフィックソフトを用いて三次元再構築し、脳の機能画像を得る。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 頭蓋骨を部分的に除去し、硬膜表面から超音波プローブにより脳の微小動脈における血流速度を測定し、(b) ドプラー音データを時間一周波数分析器を用いて波形化し、(c) 該波形化された各位相のピーク値をトレースし、(d) 複数のトライアルの結果を加算し、(e) 安静時と活動時におけるピーク値の変化率を算出し、(f) 得られたデータに基づき、断層画像上に血流変化の割合をカラーマップし、(g) 前記断層画像をコンピュータグラフィックソフトを用いて三次元再構築し、脳の機能画像を得ることを特徴とする超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法。

【請求項2】 (a) 被検体の脳に対応する頭蓋骨切除部に配置される超音波プローブと、(b) 前記被検体を所定の位置に拘束するための定位装置と、(c) 前記被検体へ指示を与える手段と、(d) 前記指示に反応して信号を出力する入力手段と、(e) 前記被検体へ指示を出し、入力手段からの信号を取り込む課題制御装置と、(f) 前記超音波プローブからの出力信号を取り込む超音波装置と、(g) 該超音波装置からの出力信号と、前記課題制御装置からの課題イベント信号とを取り込む脳機能データ解析器とを具備することを特徴とする超音波ドプラー法を応用した脳機能解析システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法及びその脳機能解析システムに関するものである。

【0002】

【従来の技術】 脳機能に応じて変化する血流や代謝を画像として捉える方法は以前より研究され、いくつかの測定方法が開発され研究されてきた。特に、研究の進んでいるものにfMRI（機能的核磁気共鳴画像装置）、PET（陽電子放射型断層撮影装置）〔文献1：Med Phys 1987 Nov; 14 (6) : p. 903 ~ 913、文献2：Neurosci Lett 1984, Jun; 27 : 48 (2) : p. 115 ~ 120〕が挙げられる。これらは脳のながで活動により代謝が上昇したところを見いだすことができた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 脳機能の解析には、出来るだけ広範囲で時間的、空間的分解能が高いものが理想的である。なぜなら、高等な動物を用いた方が、より人間へフィードバックしやすい研究となるが、高等で複雑な脳を持つ動物ほどその脳の個体差が大きく、被検体相互間の比較が精密性を欠くというジレンマがある。そのため、脳の全体的な位置関係から被検体相互間の比較を行うことが必要であるからである。

【0004】 しかしながら、上記のfMRI、PETのような方法では、脳全体を観察できるという利点はある

が、時間分解能が低く、このためによる作業を行う前と後のような評価しかできなかった。最近fMRIでは、時間分解能を向上させるための試みがなされているが

〔文献3：J Comput Assist Tomogr 2001 Jan; 25 (1) : p. 113 ~ 120〕、この方法だと空間分解能が著しく低下してしまう。現在まで、覚醒下の被検体を1mm単位での空間分解能を持ち、0.1秒単位での時間分解能を持つ脳機能測定システムはなかった。

【0005】 さらに、両方法とも撮像時間が長く、運動課題を実行中の被検体の脳機能解析には体動（体が動くこと）の影響が完全に除けるかどうかの疑問も残る。また、システム自体も非常に高価で、またメンテナンスにかかる費用も高額となる。

【0006】 よって、脳研究の今後の飛躍のためには、広範囲な観察ができ、十分な空間的、時間的分解能を持つ新しい解析システムが求められていた。

【0007】 本発明は、上記状況に鑑みて、感覚刺激（入力）や行動（出力）と局所脳活動（内部状態）の関係や、それらの相互作用のダイナミックな時間変化を観察することができる超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法及び脳機能解析システムを提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明は、上記目的を達成するために、

〔1〕 超音波ドプラー法を応用した脳機能解析方法において、頭蓋骨を部分的に除去し、硬膜表面から超音波プローブにより脳の微小動脈における血流速度を測定し、ドプラー音データを時間一周波数分析器を用いて波形化し、この波形化された各位相のピーク値をトレースし、複数のトライアルの結果を加算し、安静時と活動時におけるピーク値の変化率を算出し、得られたデータに基づき、断層画像上に血流変化の割合をカラーマップし、前記断層画像をコンピュータグラフィックソフトを用いて三次元再構築し、脳の機能画像を得ることを特徴とする。

【0009】 〔2〕 超音波ドプラー法を応用した脳機能解析システムにおいて、被検体の脳に対応する頭蓋骨切除部に配置される超音波プローブと、前記被検体を所定の位置に拘束するための定位装置と、前記被検体へ指示を与える手段と、前記指示に反応して信号を出力する入力手段と、前記被検体へ指示を出し、入力手段からの信号を取り込む課題制御装置と、前記超音波プローブからの出力信号を取り込む超音波装置と、この超音波装置からの出力信号と、前記課題制御装置からの課題イベント信号とを取り込む脳機能データ解析器とを具備することを特徴とする。

【0010】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の実施の形態につい

て詳細に説明する。

【0011】図1は本発明の実施例を示す脳機能解析システムの模式図である。

【0012】この図において、1は被検体としてのサル、2はそのサル(被検体)1を所定の位置に拘束するための定位装置、3は前記被検体1へ指示を与える手段としての表示パネル、4は前記指示に反応して信号を出力するための入力装置(キースイッチ)、5は前記被検体1への課題を与えるための制御用コンピュータ(制御用PC)、6は超音波プローブ、7は超音波装置、8は超音波装置7からの出力信号と、前記制御用PC5からの課題イベント信号とを取り込む脳機能データ解析用コンピュータ(解析用PC)である。

【0013】その脳機能データ解析用PC8は、図2(a)に示すように、超音波装置7からの出力であるサウンド信号を取込み、図2(b)に示すように、時間周波数解析を行い、図2(c)に示すように、その位相波形のピーク値のトレースを行い、図2(d)に示すように、複数の試行の結果(ここでは20試行から50試行)を加算し、平静時と活動時におけるピーク値の変化率を算出する。なお、一連のサルのボタン押し行動を一試行と言っている。

【0014】以下、その脳機能データ解析について図1及び図2を参照しながら詳細に説明する。

【0015】実験には、3頭のニホンザル(メス、体重4、8〜5、6kg)を用いた。サルはモンキーチェアに座ってられるようにトレーニングされ、続いて本格的な運動課題のトレーニングを行った。

【0016】使用した運動課題は、遅延期間付き右手、左下、両下の3種類のボタン押し分別課題であった。

【0017】サル1の前方10cmのところに表示パネル3があり、2つの手がかり刺激用LED3Aと1つの行動開始刺激用LED3Bとの合計3つのLEDが逆三角形に並んでいる。各LEDの間隔は2.5cmで、課題提供中サルが目を動かさないでよいように設計されている。左右のLED3Aが片側だけ点灯した場合はそれぞれ左右のどちらかのキースイッチ1を押させる手がかり刺激となり、手がかり刺激用LED3Aの両方が点灯すれば、両方のキースイッチ4を押す手がかり刺激となっている。運動課題中に両上肢遠位のみの運動にとどめるため、肩、肘、上腕肘を固定する固定装置をモンキーチェア上に作製し使用した。

【0018】キースイッチ1はストロークが1.6mmのプッシュスイッチでモンキーチェア上のサル固定装置の先端にサルの休憩と平行に取り付けた。

【0019】運動課題を時間軸上で説明すると、手がかり刺激が2秒間点灯した後、ランダムな遅延期間の後に、LEDが点灯する(図3及び図4参照、詳細は後述)。

【0020】サルが正しいボタンを行動開始刺激の点灯

から1秒以内に押したとき、報酬としてフルーツジュースがサルに与えられる。両下でのボタン押し時の左右のタイミングのずれは200ms以内で許容される。行動開始刺激の前にサルがボタンを押した場合、サルが指示されているのと違うボタンを押した場合、サルがどのボタンも押さなかった場合、サルに誤答を知らせる電子ベル音を鳴らせた。

【0021】1頭目は、3種類の分別において各トライアルがランダムに提示されても90%以上の成功率に達したときに左右の分別を覚えたと判断し、脳定位固定装置にセットするための手術を行った。

【0022】2頭目、3頭目は学習による変化を観察するために成功率が90%になる前に手術を行った。塩酸ケタミンとキシラジンの筋肉内注射をし、その後ペントバルビタールを静脈内注射し、全身麻酔を行った。頭蓋骨を広く露出し、ステンレス製のネジを埋めてアンカーとし、10%クエン酸で表面処理を行い、4-META系の接着性レジンを用いて骨との接着性を増した後、アクリルレジンで完全に覆った。さらにその上に頭部固定用の2つのパイプをステレオ固定面が再現できるように10cmの間隔で前後に平行に装着した。

【0023】術後サルが回復した後、サルが問題なく運動課題を施工するのを確認し、超音波ドップラー法でデータを取るために頭蓋骨の上部1/3に渡る部分除去(およそ6cm×6cm、サル頭蓋骨の上部1/3)を行った。除去後同部はアクリルレジンとダクリン樹脂にて方形のチャンバーをつくった。疼痛緩和のための鎮痛剤と感染予防のために抗生剤の投与を行った。

【0024】超音波ドップラー法での超音波プローブ6によるデータ採取は、ステレオ装置用マニピュレーターに固定用アタッチメントを製作し、ステレオ面が出せるようにして行った。これにより再現性が確保され、同じ部位での経時的、経口的な測定が可能となった。

【0025】さらに、得たデータがキースイッチ1を押す上肢遠位屈伸筋群だけに限局されているのを確認するために運動課題施行中に表面電極を用い、左右上肢遠位の屈筋群、伸筋群、上肢近位屈筋群、伸筋群、広背筋、前鋸筋、脊椎周囲の筋群を測定した。得た筋電図は、運動課題のイベントに合わせて加算し問題ないことを確認した。

【0026】超音波装置7にはGE medical社製LOGIQ 700 MRを使用した。まず、チャンバー内に生理食塩水を満たし、マニピュレーターに装着した超音波プローブ6をチャンバー内に挿入し、前額断面画像を得る。断面像はチャンバーの前縁を利用して毎回同じ面が出るようにした。また、超音波ドップラー法での血流情報は、その血管の走行方向に依存して得られる強度を変化させるため、垂直に、あるいは補正運動野(SWA)の場合は、データを採取する半球の反対側へ10度傾けて固定された。

【0027】通常の全額断の観察には、プローブからの超音波出力は13MHzを使用した。高周波数での観察は浅いところでは空間分解能が上昇し、観察精度が上がるが、深部まで到達しにくい性質がある。今回は大脳皮質を観察したため装置の持つ最高周波数を使用した。

【0028】カラーフロー表示でデータを採取する領域を決定するが、このときの超音波プローブからの周波数は7.5MHzで、時間分解能を上げるためにFrame averageは使用しなかった。装置上で脳表から脳皮質内に入る微小血管を観察できるためこの操作は簡便であった。

【0029】データの採取はハワード・フラーモードで行った。LOGIQ 700 MRではパワードアップモード時に空間分解能を上げるため2次元アレイ発信を行う。このときの超音波プローブからの周波数は6.2MHzで固定されている。wall filterは、vscale ratio 1/4モードで16Hzを使用し、Velocity scaleは適宜調整したが、皮質内の微小血管の流速値は低いので概ね最も低い3cm/sを使用した。

【0030】そこで、超音波装置7であるLOGIQ 700 MRより出る音信号(図2(a)参照)を解析用PC8にA/Dボードを使用して取込み、JTF A解析(図2(b)参照)し、変化が明確になる閾値で切り出した曲線を一施行のデータとした。解析した曲線は拍動性の流速を示すデータである。脳皮質の酸素要求度は、一回の拍動の最高値(Vmax)に示される(doppe J Neurosci methods 1997 75 147 54 Neuroimage 1998 7 4p12 S418)ため、得られた曲線のピーク値をプログラム上でトレース(図2(c)参照)した。さらに、より特徴を明確にし、ノイズを軽減するために同じ閾値で解析し、トレースした曲線を課題イベントにあわせて加算した。さらに、他の領域からのデータと比較するために、インストラクションシグナルが出る前の0.5秒間をコントロールピリオドとしてその平均値に対する増減の割合を時間軸上のすべての点で算出した(図2(d)参照)。

【0031】本発明の脳機能解析システムを用いて運動課題の遂行中のサルの大脳皮質から血流変化を記録することを行った。つまり、遅延付き両手ボタン押し分別運動課題をサルに訓練し、一次運動野、一次体性感覚野、補足運動野、運動前野背側部、および運動前野腹側部で課題に反応した血流変化を超音波ドブラー法により解析した。

【0032】図3は本発明の実施例を示す脳機能解析システムによる各運動領域におけるL(左)ーR(右)ーB(両方)判別課題における両方(左、右)施行時のコントロール期間に対する血流速の増加量(Vmax)を示す図であり、図3(a)にはその一次運動野、図3

(b)にはその一次体性感覚野、図3(c)には補足運動野、図3(d)にはその運動前野背側部、図3(e)にはその運動前野腹側部のそれぞれの血流速の増加量(Vmax)を示している。

【0033】図4は本発明の実施例を示す脳機能解析システムによる各運動領域におけるL(左)ーR(右)ーB(両方)判別課題における同側(左)施行時のコントロール期間に対する血流速の増加量(Vmax)を示す図であり、図4(a)にはその一次運動野、図4(b)にはその一次体性感覚野、図4(c)には補足運動野、図4(d)にはその運動前野背側部、図4(e)にはその運動前野腹側部のそれぞれの血流速の増加量(Vmax)を示している。

【0034】(1)一次運動野では運動実行に関連した血流増加が反対側性及び両側性に認められた。

【0035】(2)補足運動野では手がかり刺激と運動実行の両方に関連した同様の血流増加が同側性、反対側性、及び両側性に認められた。

【0036】(3)運動前野では、課題に反応した血流変化が少なく、また、一次体性感覚野における血流増加は一次運動野のそれに比べて滞りが長かった。

【0037】(4)補足運動野で学習初期にみとめられた手がかり刺激に関連した血流増加は、学習成立時には減弱した。

【0038】(5)一日のうちに遅延付き分別課題から単純な遅延なし課題に移行させた場合にも、補足運動野で認められる手がかり刺激に関連した血流増加は徐々に減弱、消失した。

【0039】これらの図から明らかなように、本発明によれば、大脳皮質から血流速を感覚刺激(入力)や行動(出力)と局所脳活動(内部状態)の間の関係や、それらの相互作用のダイナミックな時間変化を観察することができた。

【0040】なお、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨に基づいて種々の変形が可能であり、これらを本発明の範囲から排除するものではない。

【0041】

【発明の効果】以上、詳細に説明したように、本発明によれば、以下のような効果を奏することができる。

【0042】(A)超音波ドブラー法を応用して脳血流を直接モニターすることにより、脳の機能的イメージングを行うことができる。

【0043】(B)超音波ドブラー機能を備えた超音波画像診断装置を用いて、脳血流の速度変化を直接モニターすることにより、従来の「MRI法」や「PET法」に比べて、より高い時間分解能と空間分解能を有するだけでなく、コスト面や操作性、汎用性の点からも優れた脳機能解析システムを得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例を示す脳機能解析システムの模式図である。

【図2】本発明の実施例を示す脳機能解析システムの各部の信号波形を示す図である。

【図3】本発明の実施例を示す脳機能解析システムによる各運動領域におけるL（左）-R（右）-B（両方）判別課題における両方（左、右）施行時のコントロール期間に対する血流速の増加量（ $V_{in \Delta x}$ ）を示す図である。

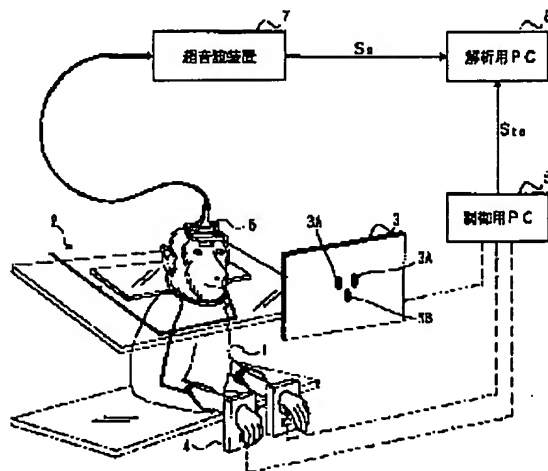
【図4】本発明の実施例を示す脳機能解析システムによる各運動領域におけるL（左）-R（右）-B（両方）

判別課題における同図（左）施行時のコントロール期間に対する血流速の増加量（ $V_{in \Delta x}$ ）を示す図である。

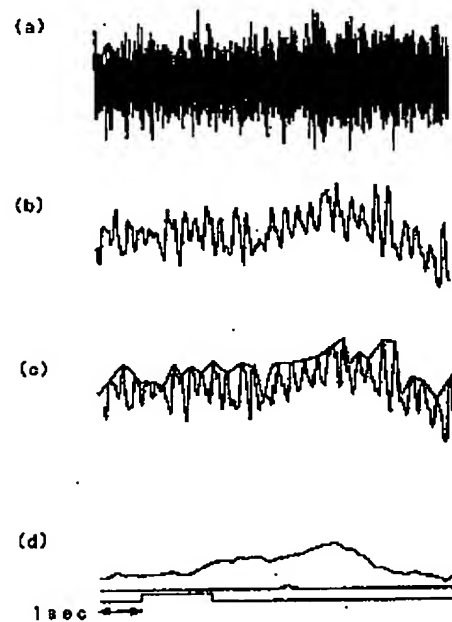
【符号の説明】

- 1 被検体としてのサル
- 2 定位装置
- 3 表示パネル
- 4 入力装置（キースイッチ）
- 5 制御用コンピュータ（制御用PC）
- 6 超音波プローブ
- 7 超音波装置
- 8 脳機能データ解析用コンピュータ（解析用PC）

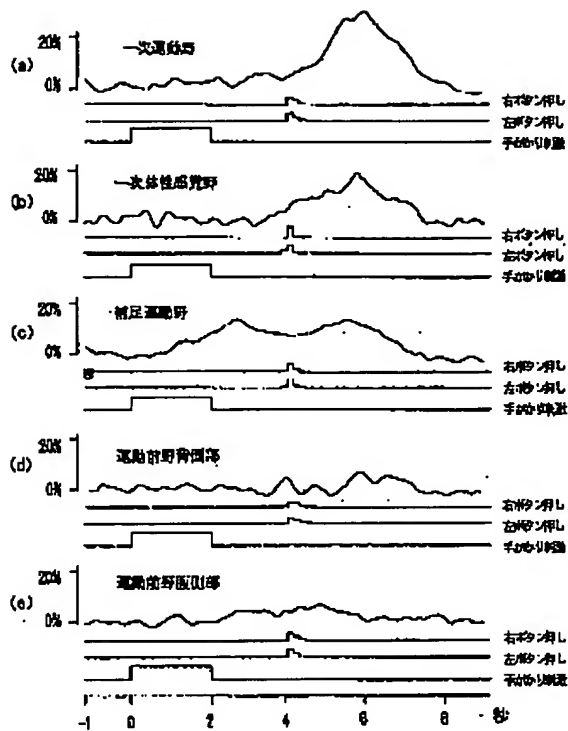
【図1】



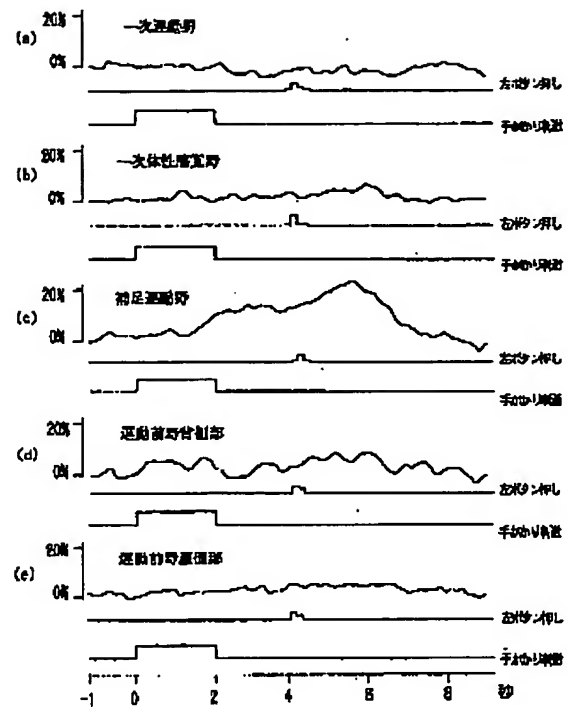
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 徳野 博信
東京都国立市東4-13-57
(72)発明者 高田 昌彦
東京都国分寺市北町2-31-16
(72)発明者 南部 篤
東京都国分寺市内藤2-9-23 メゾン竹
内101

ドクターム(参考) 4C017 A411 A610 A623
4C301 CC01 DD01 DD02 EE11 JB23
JB29 KK02 KK12 KK16 KK22
4C601 DD03 DE01 EE09 JB34 JB35
JB36 JB45 JC25 KK02 KK18
KK19 KK21 KK23 KK24

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.